

2/19/1

003453739

WPI Acc No: 1982-06651J/ 198249

Prodn. of medicinal polyurea - by reacting
bis-trimethyl-silyl deriv. of diamino-carboxylic acid ester with
activated bis-nitrophenyl or dinitro-phenyl carbonate

Patent Assignee: AS GEOR PHYSIOLOGY (AGPH-R)

Inventor: KARTVELISH T M; KATSARAVA R D; ZAALISHVIL M M

Number of Countries: 001 Number of Patents: 001

Patent Family:

Patent No	Kind	Date	Applicat No	Kind	Date	Week
SU 905228	B	19820215				198249 B

Priority Applications (No Type Date): SU 2892710 A 19800306

Patent Details:

Patent No	Kind	Lan	Pg	Main IPC	Filing Notes
SU 905228	B		5		

Abstract (Basic): SU 905228 B

Polyureas are obtd. more simply and the products have wide range of properties when activated bis (p-nitrophenyl) carbonate or bis-(2,4-dinitrophenyl) carbonate (I) is used as the carbonyl deriv. in its reaction with N,N'-bis-trimethylsilyl derivs. of the naturally occurring diamino-carboxylic acid esters.

The typical acids are ornithine, lysine, cystine, etc. The reaction is carried out in an aprotic solvent for 0.5-2 hrs. at 20-25 deg. C and 2-3hrs. at 80-100 deg. C followed by sepn. of the polymer, and the prods. find use as biocompatible polymers. (5pp)

Title Terms: PRODUCE; MEDICINE; POLYUREA; REACT; DI; TRI; METHYL; SILYL; DERIVATIVE; DI; AMINO; CARBOXYLIC; ACID; ESTER; ACTIVATE; DI; NITROPHENYL; DI; NITRO; PHENYL; CARBONATE

Derwent Class: A26; A96; D22

International Patent Class (Additional): C08G-071/02

File Segment: CPI

Manual Codes (CPI/A-N): A05-J04; A12-V01; D09-A; D09-C

Plasdoc Codes (KS): 0004 0226 0230 1286 1384 1444 1780 1790 2148 2152 2640
2676 2764 2766

Polymer Fragment Codes (PF):

001 013 02& 038 04& 075 081 149 155 157 158 192 194 344 346 525 528 575
577 645

Союз Советских
Социалистических
Республик



Государственный комитет
СССР
по делам изобретений
и открытий

О П И С А Н И Е ИЗОБРЕТЕНИЯ

К АВТОРСКОМУ СВИДЕТЕЛЬСТВУ

(11) 905228

(61) Дополнительное к авт. свид-ву -

(22) Заявлено 06.03.80 (21) 2892710/23-05

с присоединением заявки № -

(23) Приоритет -

Опубликовано 15.02.82. Бюллетень № 6

Дата опубликования описания 15.02.82

(51) М. Кл.³

С 08 G 71/02

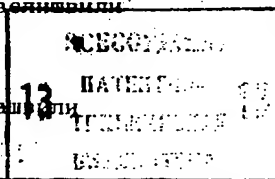
(53) УДК 678.664
(088.8)

(72) Авторы
изобретения

М.М. Заалишвили, Р.Д. Кацарава и Т.М. Картвелишвили

(71) Заявитель

Институт физиологии им. акад. И.С. Бериташвили
АН Грузинской ССР



(54) СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ ПОЛИМОЧЕВИНЫ

1

Изобретение относится к синтезу высокомолекулярных соединений, а именно к синтезу полимочевины на основе природных диаминокарбоновых кислот, которые могут быть использованы в различных областях медицины в качестве биосовместимых полимеров.

Известен способ получения полимочевины путем взаимодействия диизоцианата с диаминами в среде диметилформамида [1].

Однако неплавкость и значительная гидрофильность этих продуктов не позволяет применять получаемые полимочевины для производства пластических масс и волокон.

Наиболее близкий к предлагаемому по технической сущности является способ получения полимочевин путем взаимодействия N,N' -бистриметилсилильных производных жирных природных диаминокарбоновых кислот с карбонильными производными органи-

2

ческих соединений в среде апротонного растворителя [2].

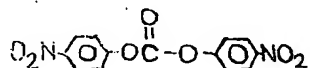
Недостатками известного способа синтеза полимочевины являются: необходимость применения для их синтеза диизоцианатов на основе эфиров диаминокарбоновых кислот, которые получают в результате трудоемкого и нетехнологического процесса синтеза, заключающегося в применении абсолютных, легко воспламеняющихся растворителей (например серного эфира), охлаждения реакционной среды при фосгенировании N,N' -бистриметилсилильных производных эфиров α -диаминокарбоновых кислот; необходимость многократной высоковакуумной перегонки диизоцианатов с целью доведения их до необходимой кондиции; применение абсолютно-го спирта (метилового или этилового) для деблокирования силилированных аминок групп; необходимость синтеза большого числа диизоцианата-

тов для получения полимочевин различной структуры, например, для синтеза полимочевин на основе D,L или DL изомеров природной диаминокарбоновой кислоты, необходим синтез каждого диизоцианата в отдельности.

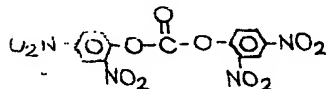
Цель изобретения - получение полимочевины с широким диапазоном свойств при одновременном упрощении способа.

Указанная цель достигается тем, что при получении полимочевины путем взаимодействия N,N'-бистриметилсилильных производных эфиров природных диаминокарбоновых кислот с карбонильными производными органических соединений в среде апротонного растворителя, в качестве карбонильных производных органических соединений используют бис-(п-нитрофенил)карбонат или бис-(2,4-динитрофенил)карбонат и реакцию проводят при 20-25°C 0,5-2 ч и при 80-100°C 2-3 ч с последующим выделением полимера.

Под термином "активированный" карбонат подразумевается карбонат строения:



или



Полученные таким образом полимочевины имеют $\eta_{\text{пр}} = 0,3-0,9$ дл/г, а по остальным параметрам (ИК-спектры, растворимость, температура плавления) идентичны полимерам, полученным по известному способу из соответствующих диизоцианатов.

Пример 1. В трехгорлой колбе, снабженной мешалкой, вводом и выводом для аргона, 3,28 г (0,01 моль) этилового эфира N,N'-бис-триметилсилил-(L)-TMCL-лизина растворяют в 10 мл N,N'-диметилацетамида (ДМАА), при 25°C добавляют 3,94 г (0,01 моль) бис-2,4-динитрофенилкарбоната (ДНФК) (наблюдается сильный экзотермический эффект) и включают мешалку. Через 35-40 мин раствор быстро загустевает и образуется студнеобразная масса. Для обеспечения гомогенного течения реакции смесь нагревают до 90°C и перемешивают 3 ч, все время продувая колбу аргоном. Образуется вязкий

раствор, который в горячем виде выливают в воду. Выпавший в виде порошка полимер отфильтровывают, тщательно промывают водой, сушат и экстрагируют в аппарате Сокслетта ацетоном. Выход 96% $\eta_{\text{пр}} = 0,95$ дл/г в диметилсульфоксиде, $C = 0,5$ г/дл, $t = 25^\circ\text{C}$.

Пример 2. В трехгорлой колбе, снабженной мешалкой, вводом и выводом для аргона, 3,18 г (0,01 моль) этилового эфира N,N'-бис-триметилсилил-L-лизина растворяют в 10 мл диметилацетамида, при 25°C добавляют 3,04 г (0,01 моль) бис-п-нитрофенилкарбоната (наблюдается экзотермический эффект), включают мешалку и перемешивают 2 ч. Вязкость раствора при комнатной температуре за этот период времени возрастает незначительно, поэтому включают обогрев и реакционную смесь выдерживают при 100°C 6 ч, все время продувая колбу аргоном. Раствор охлаждают до комнатной температуры (образование гелеобразной массы не наблюдалось) и выливают в воду. Полимер (в комплексе с п-нитрофенолом) выпадает в виде жидкой смолы, которая затвердевает по мере отмывки п-нитрофенола водой. Тщательно промытый полимер сушат в вакууме и экстрагируют в аппарате Сокслетта ацетоном.

Выход полимера 97%, $\eta_{\text{пр}} = 0,4$ дл/г в диметилсульфоксиде, $C = 0,5$ г/дл, $t = 25^\circ\text{C}$.

Пример 3. Синтез полимера осуществляют в соответствии с методикой, приведенной в примере 1, с той разницей, что вместо N,N'-диметилацетамида используют N-метилпирролидон (N-МП). Выход полимера 95%, $\eta_{\text{пр}} = 0,85$ дл/г в диметилсульфоксиде.

Пример 4. Синтез полимера осуществляют в соответствии с методикой, приведенной в примере 1, с той разницей, что вместо этилового эфира N,N'-бис-триметилсилил-L-лизина берут этиловый эфир N,N'-бис-триметилсилил-DL-лизина (DL) TMCL. Выход полимера 97%, $\eta_{\text{пр}} = 0,76$ дл/г в диметилсульфоксиде, $C = 0,5$ г/дл, $t = 25^\circ\text{C}$.

Пример 5. Синтез полимера осуществляют в соответствии с примером 1, с той разницей, что вместо этилового эфира N,N'-бис-триметилсилил-L-лизина используют этиловый

эфир N,N'-бис-триметилсилил-L-орнитина. Выход полимера 90%, $\eta_{\text{пр}} = 0,32$ дл/г в диметилсульфоксиде, $C = 0,5$ г/дл, $t = 25^\circ\text{C}$.

Пример 6. Синтез полимера осуществляют в соответствии с методикой, приведенной в примере 1, с той разницей, что вместо этилового эфира N,N'-бис-триметилсилил-L-лизина используют диэтиловый эфир N,N'-бис-триметилсилил-L-цистина. Выход полимера 96%, $\eta_{\text{пр}} = 0,85$ дл/г в диметилсульфоксиде, $C = 0,5$ г/дл, $t = 25^\circ\text{C}$.

Пример 7. В трехгорлую колбу, снабженную мешалкой, вводом и выводом для аргона, помещают 1,59 г (0,005 моль) этилового эфира N,N'-бис-метил-L-лизина растворяют в 10 мл N,N'-диметилацетамида, добавляют 3,94 г (0,01 моль) бис-2,4-динитрофенилкарбоната, включают мешалку и смесь перемешивают при комнатной температуре 2 ч. К реакционному раствору затем добавляют 2,20 г (0,005 моль) диэтилового эфира N,N'-бис-триметилсилил-L-цистина (соотношение производных двух диаминокарбоновых кислот 1:1), включают обогрев и смесь нагревают до 90°C 3 ч. Реакционный раствор выливают в воду. Выпавший полимер отфильтровывают, тщательно промывают водой, сушат и экстрагируют этилацетатом в аппарате Сокслетта. Выход полимера 97%, $\eta_{\text{пр}} = 0,68$ дл/г в диметилсульфоксиде, $C = 0,5$ г/дл, $t = 25^\circ\text{C}$.

Пример 8. Синтез полимера осуществляют в соответствии с методикой, приведенной в примере 7, с той разницей, что вначале вместо этилового эфира N,N'-бис-триметилсилил-L-лизина используют диэтиловый эфир N,N'-бис-триметилсилил-L-цистина, а затем к реакционному раствору добавляют этиловый эфир N,N'-

-бис-триметилсилил-L-лизина. Выход полимера 98%, $\eta_{\text{пр}} = 0,71$ дл/л в диметилсульфоксиде, $C = 0,5$ г/дл, $t = 25^\circ\text{C}$.

Пример 9. Синтез полимера осуществляют в соответствии с методикой, приведенной в примере 7, с той разницей, что вместо 0,005 берут 0,002 моль этилового эфира N,N'-бис-триметилсилил-L-лизина, а вместо 0,005 моль берут 0,008 моль диэтилового эфира N,N'-бис-триметилсилил-L-цистина. Выход полимера 96%, $\eta_{\text{пр}} = 0,70$ дл/г в диметилсульфоксиде, $C = 0,5$ г/дл, $t = 25^\circ\text{C}$.

Пример 10. Синтез полимера осуществляют в соответствии с методикой, приведенной в примере 7, с той разницей, что берут 0,008 моль этилового эфира N,N'-бис-триметилсилил-L-лизина и 0,002 моль диэтилового эфира-L-цистина. Выход 97%, $\eta_{\text{пр}} = 0,68$ дл/г в диметилсульфоксиде, $C = 0,5$ г/дл, $t = 25^\circ\text{C}$.

Пример 11. Синтез полимера осуществляют в соответствии с методикой, приведенной в примере 7, с той разницей, что вместо этилового эфира N,N'-бис-триметилсилил-L-лизина берут этиловый эфир N,N'-бис-триметилсилил-DL-лизина. Выход полимера 95%, $\eta_{\text{пр}} = 0,52$ дл/г в диметилсульфоксиде, $C = 0,5$ г/дл, $t = 25^\circ\text{C}$.

Пример 12. Синтез полимера осуществляют в соответствии с методикой, приведенной в примере 7, с той разницей, что вместо этилового эфира N,N'-бис-триметилсилил-L-лизина берут этиловый эфир N,N'-бис-триметилсилил-L-орнитина. Выход полимера 89%, $\eta_{\text{пр}} = 0,28$ дл/г в диметилсульфоксиде, $C = 0,5$ г/дл, $t = 25^\circ\text{C}$.

Основные характеристики полученных полимеров приведены в таблице.

Пример	Активированный карбонат	Диамин, моль, на 1 моль карбоната	Растворитель	Температура, $^\circ\text{C}/\text{ч}$	Выход, %	Вязкость
1	2	3	4	5	6	7
1	ДНФК	(L) ТМСЛ (I)	ДММА	25/0,5	96	0,95
				90/3		
2	ПНФК	(L) ТМСЛ (I)	ДМАА	25/2	97	0,4

1	2	3	4	5	6	7
3	ДНФК	(L) ТМСЛ (1)	N-МП	25/0,5 90/3	95	0,95
4	ДНФК	(DL) ТМСЛ (1)	ДМАА	25/0,5 90/3	97	0,76
5	ДНФК	(L) ТМСО (1)	ДМАА	25/0,5 90/3	90	0,32
6	ДНФК	(L) ТМСЦ (1)	ДМАА	25/0,5 90/3	96	0,85
7	ДНФК	(L) ТМСЛ (0,5) + (L) ТМСЦ (0,5)	ДМАА	25/2 90/3	97	0,68
8	ДНФК	(L) ТМСЦ (0,5) + (L) ТМСЛ (0,5)	ДМАА	25/2	98	0,71
9	ДНФК	(L) ТМСЛ (0,2) + (L) ТМСЦ (0,8)	ДМАА	25/2	95	0,70
10	ДНФК	(L) ТМСЛ (0,8) + (L) ТМСЦ (0,2)	ДМАА	25/2 90/3	97	0,68
11	ДНФК	(DL) ТМСЛ (0,5) + (L) ТМСЦ (0,5)	ДМАА	25/2 90/3	95	0,52
12	ДНФК	(L) ТМСО (0,5) + (L) ТМСЦ (0,5)	ДМАА	25/3 90/3	89	0,28

П р и м е ч а н и е: ТМСО - этиловый эфир N,N'-бис-триметилсилил-орнитина; ТМСЛ - этиловый эфир N,N'-бис-триметилсилиллизина; ТМСЦ - диэтиловый эфир N,N'-бис-триметилсилилцистина; ДНФК-бис-2,4-динитрофенилкарбонат; ДНФК-бис-п-нитрофенилкарбонат; ДМАА - N,N'-диметилацетамид; N-МП-N-метилпирролидон. Вязкость определена в диметилсульфоксиде при 25°C, C=0,5 г/дл.

Применение предлагаемого способа получения полимочевины на основе природных диаминокислот обеспечивает по сравнению с известными способами, следующие преимущества: легкость получения высокомолекулярных полимочевин на основе при-

55

родных диаминокислот с использованием только их триметилсилильных производных и одного активированного карбоната, например бис-2,4-динитрофенилкарбоната, не прибегая к труднодоступным диизоцианатам; отсутствие необходимости сня-

тия триметилсилильных защитных группировок с аминогрупп; широкие возможности синтеза сополимочевин различного состава на основе двух или более диаминокарбоновых кислот (в том числе DL или DL), используя для этой цели лишь N,N'-бис-триметилсилильные производные их эфиров и один активированный карбонат, например бис-2,4-динитрофенилкарбонат; простота в обращении и легкость очистки активированных карбонатов, являющихся кристаллическими соединениями.

Формула изобретения

Способ получения полимочевины путем взаимодействия N,N'-бис-триметилсилильных производных эфиров природных диаминокарбоновых кислот с карбонильными производными органических соединений в среде апротон-

ного растворителя, отличающийся тем, что, с целью получения полимочевины с широким диапазоном свойств при одновременном упрощении способа, в качестве карбонильных производных органических соединений используют бис-(п-нитрофенил)карбонат или бис-(2,4-динитрофенил)карбонат и реакцию проводят при 20-25°C 0,5-2 ч и при 80-100°C 2-3 ч с последующим выделением полимера.

Источники информации,

принятые во внимание при экспертизе

15 1. Саундерс Дж.Х., Фриш К.К. Химия полиуретанов, М., "Химия", 1968, с. 13-14.

2. Сенцова Т.И., Бутаева В.И., Давидович Ю.А., Рогожин С.В., Коршак В.В. Синтез синтетических актив-
20 ных полимочевин на основе природных диаминокарбоновых кислот. Доклад АН СССР 232, 225, 1977 (прототип).

Составитель С.Пурина

Редактор М.Недолуженко

Техред А.Ач

Корректор М.Коста

Заказ 279/35

Тираж 511

Подписное

ВНИИПИ Государственного комитета СССР

по делам изобретений и открытий

113035, Москва, Ж-35, Раушская наб., д. 4/5

Филиал ИПИ "Патент", г. Ужгород, ул. Проектная. 4

THIS PAGE BLANK (USPTO)